

Метаболизм кишечной микробиоты и его роль в течении сахарного диабета

Т.Ю. Демидова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

А.С. Кочина¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

Т.Н. Короткова², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14

Резюме

Ежегодно заболеваемость сахарным диабетом (СД) возрастает, число развивающихся осложнений прогрессирует, а большое количество случаев заболевания остается недиагностированным. Все это дает повод говорить о том, что дополнение и усовершенствование современных стратегий лечения заболевания могут изменить нынешнюю обстановку. Известно, что одним из звеньев патогенеза нарушений углеводного обмена, в частности СД, является изменение кишечной микробиоты (КМ) и ее метаболизма. К метаболитам КМ относят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), некоторые газы, энергию и другие низкомолекулярные метаболиты. Наибольший интерес с точки зрения влияния на течение СД представляют КЦЖК. Помимо того что они являются основным источником энергии для колоноцитов, а также проявляют защитные и антиишемические свойства в отношении кишечной стенки, КЦЖК способствуют увеличению насыщения, снижению инсулинорезистентности, обладают протективными свойствами в отношении β -клеток поджелудочной железы и влияют на снижение массы тела. Функции КЦЖК настолько разнообразны, что уместно говорить об их роли в случае СД как с относительной, так и с абсолютной недостаточностью инсулина. Вследствие своей пластичности, КМ может изменять свой состав и функции под воздействием определенных изменений в организме, однако при СД изменения носят стойкий характер, и количество, соотношение и функции микроорганизмов изменяются необратимо, вызывая соответствующие изменения в количествах КЦЖК. Учитывая положительное влияние КЦЖК на углеводный обмен, модуляция метаболитов КМ может рассматриваться в качестве эффективного дополнения к терапии СД. Одним из мощных факторов, проявляющих положительное влияние на КМ, являются пищевые волокна (ПВ). ПВ являются субстратом для метаболизма микробиоты, способствуют поддержанию необходимого для КМ pH в просвете кишечника, а также регулируют пассаж пищи в желудочно-кишечном тракте. ПВ и КЦЖК имеют большой потенциал в качестве эффективного дополнения к имеющейся на данный момент противодиабетической терапии.

Ключевые слова: кишечная микробиота, короткоцепочечные жирные кислоты, сахарный диабет, ожирение, пищевые волокна

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Кочина А.С., Короткова Т.Н. Метаболизм кишечной микробиоты и его роль в течении сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2022;16(23):192–198. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-192-198>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolism of gut microbiota and its role in state of diabetes mellitus

Tatiana Yu. Demidova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Kochina¹, <https://orcid.org/0000-0002-6826-5924>, anna_kochina_@mail.ru

Tatiana N. Korotkova², <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia

Abstract

The number of new cases of diabetes mellitus (DM) and its complications is rapidly increasing and a great amount of cases remains undiagnosed. It demonstrates that improvement of existing methods of treatment can be extremely helpful in present situation. It is known, that one of components of pathogenesis of DM is gut microbiota (GM) and its metabolism. Metabolites of GM include short-chain fatty acids (SCFA), some gases, energy and some low molecular metabolites. From the point of influence on stage of diabetes mellitus SCFA are the most interest. They are not only the main source of energy for colonocytes with antiischemic and protective properties, concerning the gut wall, but they also increase satiety, reduce insulin resistance, improve β -cell function and lead to decrease in body mass. Functions of SCFA are so versatile that they can be mentioned in DM with relative and absolute insulin deficiency as well. Due to its plasticity, GM can change its structure and functions in response to some changes in organism. However, in people with DM these changes are severe and continuous, which makes total amount of microorganisms and their proportion change irreversibly, leading to associated changes in amount of SCFA. Considering the positive effects of SCFA on carbohydrate metabolism, modulation of GM metabolism may occur an efficient addition to antidiabetic therapy. One of the powerful factors, influencing GM, is dietary fiber (DF). They are an energetic substrate for GM, they also maintain pH necessary for GM and regulate food passage in gastrointestinal system. Studying the influence of SCFA on DM and correction of metabolic dysregulation with DF need special attention, as DF and SCFA may become a powerful addition to antidiabetic therapy.

Keywords: gut microbiota, short-chain fatty acids, diabetes mellitus, obesity, dietary fiber

For citation: Demidova T.Yu., Kochina A.S., Korotkova T.N. Metabolism of gut microbiota and its role in state of diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-192-198>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема увеличения распространенности сахарного диабета (СД) и его осложнений занимает одно из первых мест по актуальности в медицине. Стремительно возрастающее количество пациентов, тяжесть и постоянное прогрессирование осложнений, трудности в достижении контроля над заболеванием, поздняя диагностика СД и его осложнений – эти показатели демонстрируют, что, несмотря на многообразие и положительные эффекты имеющихся лекарственных препаратов, возможности диагностики и терапии несколько отстают от темпов распространения и прогрессирования диабета.

Известно, что СД является многофакторным заболеванием. Действие существующих на данный момент противодиабетических препаратов направлено на основные звенья патогенеза: стимуляцию секреции инсулина поджелудочной железой, регуляцию процессов гликолиза и глюконеогенеза, снижение инсулинорезистентности, регуляцию пищевого поведения, усиление выделения глюкозы почками и другие. Однако не менее важным патогенетическим звеном развития и прогрессирования СД являются кишечная микробиота (КМ) и ее метаболизм. Воздействие на это звено патогенеза может быть важным добавлением к арсеналу имеющихся противодиабетических препаратов и модификации образа жизни, а также эффективным средством в улучшении гликемического контроля.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ФУНКЦИИ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

На долю желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приходится основная часть (70%) всей микрофлоры, населяющей человеческий организм [1]. Основными представителями бактерий КМ являются типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*. Некоторые исследователи называют КМ «новым эндокринным органом» в связи с тем, что бактерии синтезируют ряд гормонов, а также посредством метаболизма участвуют в активации синтеза гормонов энтероэндокринными клетками, поджелудочной железой, клетками желудка и адипоцитами [2]. К другим важным функциям КМ относят регулирование моторной функции толстой кишки (консистенции, объема, частоты стула), опосредование созревания и функционирования иммунокомпетентных клеток ЖКТ, а также синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), витаминов, бактерицидов, антиоксидантов, участие в метаболизме желчных кислот и стероидов [3].

Функционально-ориентированный подход к изучению КМ предполагает концепцию филометаболического или филофункционального ядра, согласно которой микроорганизмы объединяются не с таксономической точки зрения,

а исходя из сходных метаболических функций [1, 4]. На долю филометаболического ядра приходится до 50% микроорганизмов кишечника, отвечающих за «ключевые» метаболические функции – ферментацию полисахаридов (пищевых волокон) с образованием метаболитов, продукцию лактата, утилизацию водорода, метаболизм аминокислот, желчных кислот, холина, продукцию витаминов и некоторых биологически активных соединений [4]. КМ и в частности ее филометаболическое ядро обладают свойством пластичности. Состав микробиоты изменяется в зависимости от особенностей питания, приема лекарственных препаратов, регулярных физических нагрузок, стресса и других факторов. При этом достигается относительное постоянство функционирования филометаболического ядра – перераспределение функций на измененный состав микробиоты осуществляется таким образом, что продукция метаболитов остается на относительно прежнем уровне. По окончании действия кратковременного и неинтенсивного неблагоприятного фактора КМ возвращается в исходное состояние [5]. Однако при воздействии продолжительных и интенсивных факторов, как, например, хроническая гипергликемия и гиперинсулинемия при СД, а также под влиянием сахароснижающих препаратов пластичность КМ оказывается недостаточно эффективной, и ее состав и функции подвергаются необратимым изменениям [6].

МЕТАБОЛИЗМ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Основными продуктами ферментации КМ неперевариваемых пищевых волокон (ПВ) в толстой кишке являются КЦЖК, газы (CO_2 , H_2 , NO , NH_3 , CH_4) и энергия [7]. К другим низкомолекулярным метаболитам относятся амины (гистамин, серотонин, глутамин), оксикислоты (молочная кислота), аминокислоты (глутаминовая, β -аланин, γ -аминомасляная, ϵ -аминокапроновая), дикарбоновые кислоты (янтарная), циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ) и некоторые монокарбоновые кислоты (изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, муравьиная) [8].

К свободным жирным кислотам относят карбоновые кислоты, имеющие в своем составе по несколько атомов углерода. С точки зрения химической структуры свободные жирные кислоты можно разделить на длинноцепочечные и короткоцепочечные. Последние представлены такими кислотами, как уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая. В медицинской литературе всех их относят к короткоцепочечным, однако с биохимической точки зрения короткоцепочечными являются только уксусная (ацетат) (C2), пропионовая (пропионат) (C3) и масляная (бутират) (C4). Именно эти КЦЖК представлены в организме в наибольшем количестве. В норме вырабатывается минимальное количество изоформ КЦЖК, однако в случае

нарушения микробиоценоза количество изоформ увеличивается, что может приводить к негативным метаболическим последствиям.

Неразветвленные КЦЖК (уксусная, пропионовая, масляная, валериановая) образуются в результате анаэробного брожения углеводов, а ферментация белков и продуктов их расщепления приводит к образованию уже разветвленных кислот – изовалериановой, изомасляной [9].

Каждая КЦЖК продуцируется бактериями определенных видов. Это свойство кишечной микробиоты позволяет проследить изменения в составе КМ по изменению соотношения ее метаболитов. Так, например, известно, что большая часть бутирата продуцируется анаэробными бактериями *Eubacterium*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* и *Coprococcus*, а также фузобактериями и непатогенными видами клостридий [10]. За синтез ацетата ответственны бактерии родов *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, а пропионата – *Bacteroidetes* [11].

Несмотря на вариации концентраций КЦЖК при их измерении в кале у разных людей, их соотношения являются стабильными и составляют следующую пропорцию – ацетат : пропионат : бутират = 60 : 20 : 18 [12]. Остальные КЦЖК присутствуют в незначительных количествах. Синтез КЦЖК определяет стабильность состава КМ посредством поддержания pH в просвете толстой кишки. При повышении концентрации КЦЖК в толстой кишке стимулируется расщепление полисахаридов и, как следствие, снижается осмотическое давление в просвете кишки [13].

Существует как минимум 4 предположительных пути всасывания КЦЖК в кишечнике: неионная диффузия [14], обмен с бикарбонатом в соотношении 1:1 [15], симпорт с катионами водорода через транспортеры монокарбоксилата (MCT1, MCT2, и MCT4) [16] и натрий-связанный транспортер монокарбоксилата 1 типа (SMCT1) [17]. Посредством этих механизмов КЦЖК регулируют pH в просвете кишечника, количество эпителиальных клеток и всасывание катионов (в особенности натрия) и в дальнейшем влияют на всасывание других нутриентов [18].

КЦЖК могут удаляться из организма вместе с калом либо всасываться кишечным эпителием [19]. С калом удаляется менее 10% всех секретированных в кишечнике КЦЖК [20].

ФУНКЦИИ КОРОТКОЦЕПОЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Большая часть КЦЖК метаболизируется в колоноцитах, остальные всасываются в кровоток портальной вены и обеспечивают энергией сердце, печень, почки, мышцы и мозг [21]. На сегодняшний день доказано, что именно масляной кислоте принадлежит основная роль в энергообеспечении колоноцитов, необходимом для улучшения метаболизма, нормального развития клетки и выполнения защитной роли в предотвращении заболеваний толстого кишечника. Согласно оценке Roedinger et al., окисление бутирата составляет от 60 до 70% потребления кислорода в нисходящей и восходящей толстой кишке (при физиологических уровнях бутирата и кислорода) [18]. Также бутират является субстратом для синтеза липидов мембран колоноцитов, купирует воспаление и окислительный

стресс, регулирует пищевое поведение, обеспечивает защитный барьер в кишечнике и регулирует проницаемость слизистой оболочки [10, 22]. Поступившие в колоноцит пропионовая и уксусная кислоты на уровне толстой кишки участвуют в регуляции ее кровотока, улучшая кровоснабжение в слизистой оболочке, и тем самым проявляют антиишемический эффект [9].

Пропионат – это субстрат глюконеогенеза в кишечнике до достижения глюкозой печени. Повышающийся благодаря такому синтезу уровень глюкозы увеличивает чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе через ось кишечник–мозг, начинающуюся в воротной вене. Ацетат является субстратом для синтеза некоторых важных молекул. После всасывания в эпителий кишечника и превращения в ацетил-КоА ацетат вовлекается в цикл трикарбоновых кислот, после чего из ацетата синтезируются АТФ, холестерин и жирные кислоты [23].

МЕТАБОЛИЗМ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Состав КМ у пациентов с СД отличается от состава микробиоты здоровых людей. Хроническая гипергликемия, гиперинсулинемия, ожирение и другие ассоциированные с диабетом состояния приводят к дисбиозу – изменению состава КМ.

В исследованиях микробиоты у пациентов с СД наблюдается значительное повышение количества бактерий типов *Lactobacillus* и *Betaproteobacteria* [24] и снижение *Akkermansia*, *Firmicutes* и *Clostridium* [25], а также *Roseburia intestinalis* и *Faecalibacterium prausnitzii*, являющихся наиболее активными продуцентами КЦЖК [26].

Вследствие этого при СД наблюдается снижение общего количества КЦЖК, в большей степени бутирата [27, 28]. Учитывая защитные, иммунные и метаболические функции КЦЖК, изменения метаболизма КМ ассоциировано с повышением гликемии, прогрессированием инсулинорезистентности, ухудшением липидного профиля и, таким образом, является одним из звеньев патогенеза СД [29].

Также в исследованиях отмечается снижение разнообразия бактерий микробиома [30] и повышение количества патогенных бактерий, вырабатывающих эндотоксины, которые поступают в кровеносную систему, вызывая окислительный стресс, аутоиммунные и воспалительные реакции, что в еще большей степени способствует прогрессированию как дисбиоза, так и СД [31].

ЭФФЕКТЫ МЕТАБОЛИТОВ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА НА ТЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Положительное влияние КЦЖК на метаболические и иммунные процессы подчеркивается во многих работах. В частности, прием КЦЖК ассоциирован с улучшением течения СД в исследованиях как на животных моделях, так и у людей [32].

Добавление бутирата натрия к питанию в эксперименте на грызунах в течение 16 нед. способствовало практически двукратному снижению у них в крови уровня глюко-

зы в сравнении с контрольной группой (рис. 1А). Помимо этого, к 16-й нед. исследования наблюдалось снижение на 50% уровня инсулина в крови у мышей, получающих бутират по сравнению с мышами из контрольной группы (рис. 1В). В глюкозотолерантном тесте (при внутривенном введении глюкозы) группа мышей, получающих бутират, также продемонстрировала более низкие показатели глюкозы во всех четырех точках (на старте, через 30, 60 и 90 мин.) (рис. 1С). Кроме того, индекс инсулинорезистентности HOMA-IR был на 60% ниже в группе у грызунов, получающих бутират (рис. 1D) [33].

В похожем исследовании на грызунах было обнаружено, что добавление 1% бутирата в питьевую воду снижало уровень инсулина и постпрандиальной гликемии у мышей, потребляющих повышенное количество жиров. Кроме того, в группе мышей, получающих бутират, к окончанию исследования оказались более низкими показатели массы тела: масса тела в контрольной группе мышей, получающих стандартное питание, составляла в среднем $32,60 \pm 0,76$ г, а мышей, получающих большое количество жиров с питанием, – $41,21 \pm 0,68$ г, в то время как мыши, употребляющие повышенное количество жиров, но получающие бутират, весили в среднем $33,73 \pm 1,04$ г, т. е. у них практически не наблюдалось прибавки в весе [34].

Изучая влияние бутирата на пищевое поведение мышей, Li et al. пришли к выводу, что пероральное применение бутирата способствует снижению потребления пищи за счет подавления активности орексигенных нейронов гипоталамуса, ответственных за экспрессию нейропептида Y, в отличие от внутривенного. Систематический перо-

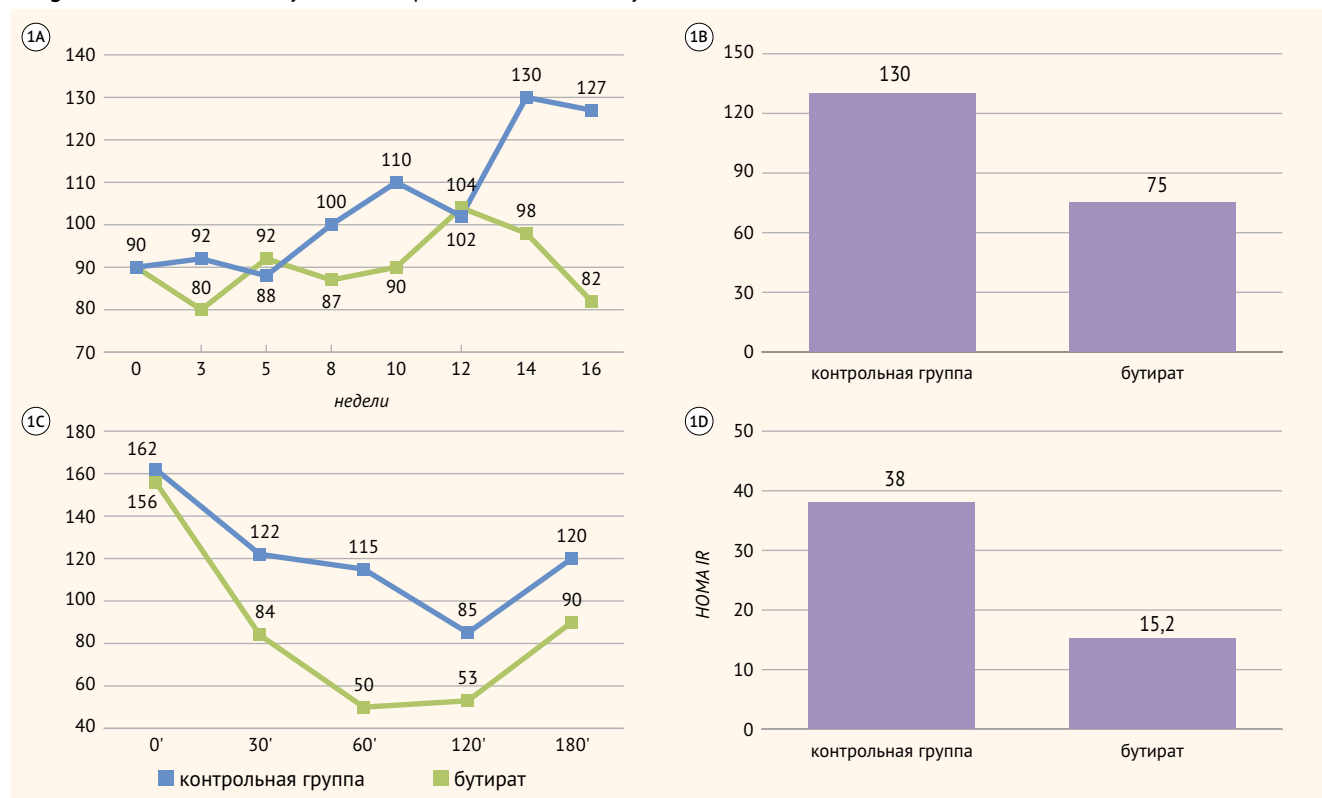
ральный прием бутирата предотвращает развитие гиперинсулинемии, ожирения, гипертриглицеридемии, способствует повышению утилизации свободных жирных кислот в плазме крови. Помимо снижения количества употребляемой пищи эти изменения объясняются эффектом активации бурой жировой ткани [35]. В исследовании на мышах было показано, что при соблюдении диеты с избыточным количеством калорий, но богатой КЦЖК, у мышей не наблюдалось настолько значительной прибавки массы тела, как в контрольной группе. Масса тела мышей из контрольной группы увеличилась в среднем на 30 г, в то время как у мышей, получающих бутират и пропионат, – менее 20 г [36]. Одним из механизмов влияния КЦЖК на снижение массы тела является воздействие на ось кишечник – мозг. Являясь пищевым субстратом для кишечной микробиоты, пищевые волокна способствуют повышению уровня КЦЖК в кишечнике. Далее, попав в системный кровоток, КЦЖК влияют на все элементы оси кишечник – мозг, модулируя пищевое поведение [37] (рис. 2).

Ацетат и бутират также могут играть важную роль в улучшении функции β -клеток в связи с воздействием на цитотоксические Т-клетки посредством влияния на ауторегуляцию их популяции, а также снижая концентрацию диabetогенных цитокинов, как, например, IL-2 [38].

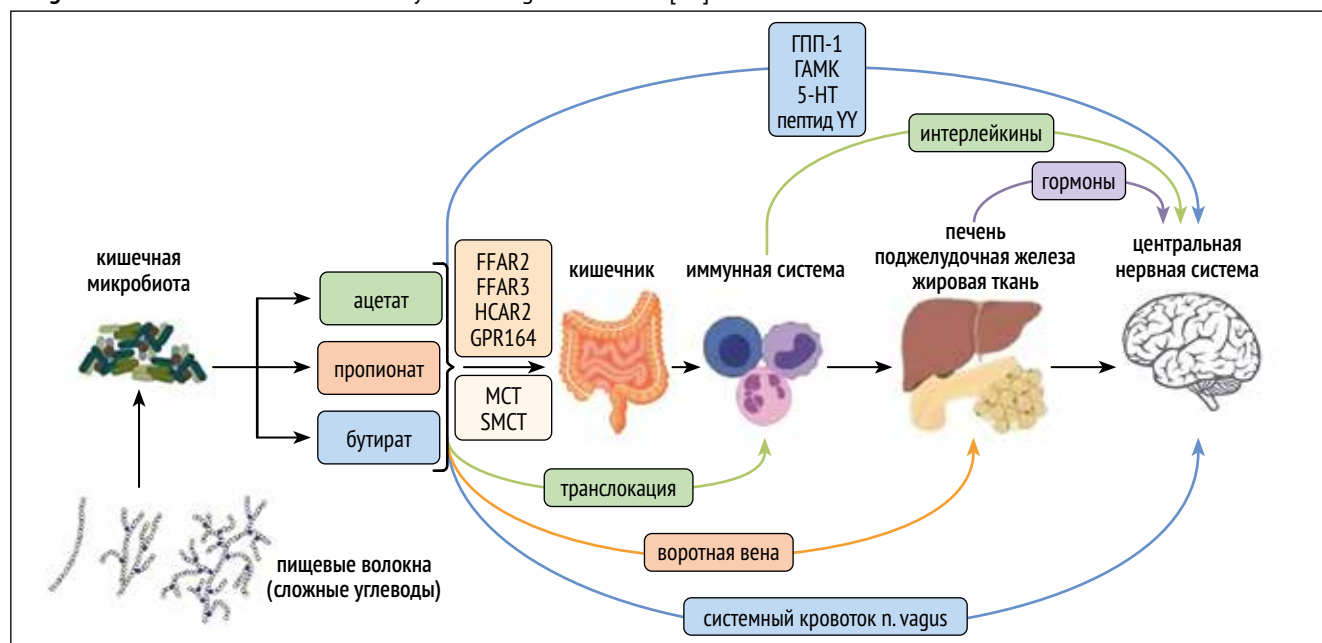
Важным элементом противодиабетического действия КЦЖК является протективный эффект в отношении β -клеток. Одной из главенствующих причин гибели клеток поджелудочной железы при СД 1-го и 2-го типов является их повышенная чувствительность к воздействию продуктов окислительного стресса вследствие их слабых защитных

● **Рисунок 1.** Влияние бутирата на параметры углеводного обмена

● **Figure 1.** Influence of butyric acid on parameters of carbohydrate metabolism



- **Рисунок 2.** Влияние короткоцепочечных жирных кислот на ось кишечник–мозг [37]
 ● **Figure 2.** Influence of short-chain fatty acids on gut-brain axis [37]



Примечание. ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, ГАМК – гамма-аминомасляная кислота, 5-HT – серотониновый 5-HT рецептор, МСТ – транспортер монокарбоксилата, SMCT – натрий-связанный транспортер монокарбоксилата, FFAR2, FFAR3 – рецепторы свободных жирных кислот 2,3, HCAR2 – рецептор 2 гидроксикарбоновой кислоты, GPR164 – G-белок связанный рецептор 164. GLP-1 (ГПП-1) – glucagon-like peptide-1, GABA (ГАМК) – gamma aminobutyric acid, 5-HT – 5-hydroxytryptamine receptor, MCT – monocarboxylate transporter, SMCT – sodium monocarboxylate transporter, FFAR2, FFAR3 – free fatty acid receptors 2,3, HCAR2 – Hydroxycarboxylic Acid Receptor 2, GPR164 – G protein coupled receptor 164.

механизмов [39, 40]. В исследовании влияния ацетата и бутирата на жизнеспособность β -клеток поджелудочной железы *in vitro* было выявлено повышение жизнеспособности клеток на 20% под воздействием 1 ммоль ацетата и на 25% под воздействием 1 ммоль бутирата. В основе этого эффекта, предположительно, лежит способность ацетата и бутирата воздействовать на β -клетки на митохондриальном уровне, повышая скорость потребления кислорода, а также подавление синтеза оксида азота NO, участвующего в реакциях окислительного стресса [41].

Повышение уровня плазменного пропионата также было ассоциировано со снижением уровня постпрандиального инсулина [42] и улучшением гликемического профиля [43] посредством улучшения функционирования β -клеток. Положительные эффекты пропионата могут быть связаны с подавлением печеночного глюконеогенеза за счет стимуляции АМФ-активируемой протеинкиназы, независимо от уровня инсулина крови [44].

Пропионат, как и бутират, способствовал снижению массы тела у мышей с ожирением [45, 46]. В аналогичном исследовании свойств ацетата было выяснено, что подкормка мышей с ожирением ацетатом способствовала снижению у них веса и улучшению толерантности к глюкозе [47]. В исследовании Perry et al. ацетат продемонстрировал свое влияние на парасимпатическую нервную систему и способствовал увеличению потребляемой пищи, а также повышению секреции инсулина. Примечательно, что метаболизм ацетата, но не пропионата и бутирата, повышался в толстой кишке и мозге грызунов, употребляющих питание с повышенным содержанием жиров по сравнению с грызунами, употребляющими обычный корм [46].

Трансплантация фекальной микробиоты здоровых пациентов пациентам с метаболическим синдромом проде-

монстрировала улучшение чувствительности тканей к инсулину. Также имеющиеся данные позволяют судить о снижении массы тела и улучшении контроля СД у пациентов, у которых отмечалось повышение продукции КЦЖК [48].

Помимо этого, КЦЖК влияют на метаболизм глюкозы в печени. У мышей, получающих ацетат с пищей, в печени были обнаружены повышенные концентрации гликогена, цитрата и пониженная концентрация ксилулозо-5-фосфата, что предполагает активацию ацетатом глюконеогенеза и инактивацию гликолиза посредством инактивации синтеза глюкозо-2,6-бисфосфата [49].

МОДУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПОСРЕДСТВОМ ПРИМЕНЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН

Положительные эффекты КЦЖК на углеводный обмен, массу тела, а также протективные свойства в отношении других органов и систем человека позволяют рассматривать их как дополнение к терапии СД и элемент профилактики развития осложнений. Таким образом, изменения метаболизма КМ, приводящие к уменьшению общего количества и изменению соотношения важнейших КЦЖК, которые происходят при СД, требуют коррекции. Одним из наиболее доступных методов регуляции метаболизма КМ является употребление ПВ. Во многих исследованиях приводятся результаты, говорящие об увеличении числа КЦЖК при обогащении рациона пищевыми волокнами.

В исследовании M. Velazquez et al. человеческой фекальной микробиоты *in vitro* было продемонстрировано, что общая продукция КЦЖК при добавлении ЧГПК за 24 часа увеличилась в 9 раз (с $5,9 \pm 0,06$ мг/мл до $54,6 \pm 0,7$ мг/мл), что в 2–4 раза превышает результат

других 8 пребиотиков, участвовавших в исследовании. В первые 12 ч количество бутирата возросло в рекордные 17 раз, что также превысило в 2–4 раза подобную эффективность других пребиотиков. Уровень пропионата увеличился за 24 ч с $1,9 \pm 0,2$ мг/мл до $19,8 \pm 0,03$ мг/мл [50].

В исследовании этого же вида ПВ Takagi et al. также наблюдалось увеличение синтеза КЦЖК у крыс, употребляющих ЧГГК: уровень ацетата у них составлял 32,6 ммоль/г, по сравнению с 21,5 ммоль/г в контрольной группе; пропионата – 10,8 ммоль/г против 6,13 ммоль/г в контрольной группе и бутирата 3,55 ммоль/г, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 1,70 ммоль/г [51].

Представителем ЧГГК на российском рынке является экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльничкового (*Cyamopsis tetragonoloba*) – ОптиФайбер.

Большинством населения рекомендация по употреблению ПВ соблюдается в недостаточной степени. Это связано с плохой переносимостью большинства продуктов, содержащих ПВ, а также тем, что для получения рекомендованного количества ПВ необходимо употребить в пищу большое количество содержащих ПВ продуктов, что дорого и не всегда удобно. Прием ПВ в виде порошка ОптиФайбер упрощает задачу по ежедневному употреблению необходимого количества ПВ. Кроме того, ОптиФайбер не обладает побочными эффектами и не вызывает газообразования и вздутия живота, в отличие от большинства продуктов, содержащих ПВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительное влияние КЦЖК на течение СД складывается из их метаболических, иммунных и протективных в отношении β -клеток свойств. Во многих исследованиях на грызунах и *in vitro* назначение КЦЖК сопровождалось положительной динамикой в отношении гликемии, инсулинорезистентности, массы тела, а также липидного профиля. Однако изменение состава КМ и, как следствие, ее метаболизма при СД не только снижает положительное влияние основных метаболитов микробиоты, но еще и сопровождается образованием других метаболитов, ухудшающих течение диабета. Пищевые волокна могут рассматриваться как действенный способ модуляции измененного при СД метаболизма КМ. Высокую эффективность в этом отношении продемонстрировал препарат ЧГГК ОптиФайбер. Применение ОптиФайбер может решить проблему недостаточного употребления ПВ населением в связи с его доступностью, безопасностью и отсутствием побочных эффектов. Исследования, которыми мы на данный момент располагаем, демонстрируют эффективность модуляции метаболизма КМ в улучшении течения СД. Изучение воздействия КЦЖК на звенья патогенеза СД имеют большой потенциал в отношении выявления мощного дополнения к лекарственной терапии СД и модификации образа жизни.

Поступила / Received 18.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 30.11.2022
Принята в печать / Accepted 09.12.2022

Список литературы / References

- Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета. *РМЖ*. 2020;(12):24–29. Режим доступа: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/48d/24-29.pdf>.
- Ardatskaya M.D. Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity. *RMJ*. 2020;(12):24–29. (In Russ.) Available at: <https://www.rusmedreview.com/upload/iblock/48d/24-29.pdf>.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойроткина О.Ш. Кишечная микробиота как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(3):299–306. <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
- Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oinotkinova O.S. Gut microbiota is an endocrine organ. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(3):299–306. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12457>.
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Ойроткина О.Ш. Кишечная микробиота как фактор риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа. *Терапевтический архив*. 2020;92(10): 97–104. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
- Demidova T.Y., Lobanova K.G., Oinotkinova O.S. Gut microbiota is a factor of risk for obesity and type 2 diabetes. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2020;92(10):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000778>.
- Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболитическое ядро микробиоты кишечника. *Альманах клинической медицины*. 2015;(40):12–34. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-40-12-34>.
- Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Y. Phylometabolic core of intestinal microbiota. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;(40):12–34 (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2015-40-12-34>.
- Kolodny O., Schulenburg H. Microbiome-mediated plasticity directs host evolution along several distinct time scales. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2020;375(1808):20190589. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0589>.
- Покровская Е.В., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Новые взгляды на состояние кишечной микробиоты при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Обзор литературы. *Сахарный диабет*. 2019;22(3):253–262. <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Pokrovskaya E.V., Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. The new views on the state of the gut microbiota in obesity and diabetes mellitus type 2. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):253–262 (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM10194>.
- Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes*. 2012;3(4):289–306. <https://doi.org/10.4161/gmic.19897>.
- Ардатская М.Д. *Клиническое применение пищевых волокон*. М.: 4ТЕ Арт; 2010. 48 с. Режим доступа: <http://www.medbiopharm.ru/sp/Ardatskaya-pv-metodichka.pdf>.
- Ardatskaya M.D. *Clinical use of dietary fiber*. Moscow: 4TE Art; 2010. 48 p. (In Russ.) Available at: <http://www.medbiopharm.ru/sp/Ardatskaya-pv-metodichka.pdf>.
- Тлюстангелова Р.К., Долинный С.В., Пшеничная Н.Ю. Роль короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе острых кишечных инфекций и постинфекционных синдромов. *РМЖ*. 2019;(10):31–35. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocpepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov.
- Tlyustangelova R.K., Dolinniy S.V., Pshenichnaya N.Yu. The role of short-chain fatty acids in the pathogenesis of acute intestinal infections and post-infectious syndromes. *RMJ*. 2019;(10):31–35. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Roly_korotkocpepochechnyh_ghirnyh_kislot_v_patogeneze_ostryh_kishechnyh_infekciy_i_postinfektsionnyh_sindromov.
- Ардатская М.Д. *Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения*. М.: Форте принт; 2014. 64 с. Режим доступа: http://www.dralfalkpharma.ru/Zacofalk_2014.pdf.
- Ardatskaya M.D. *Butyric acid and inulin in clinical practice*. Moscow: Forte print; 2014. 64 p. (In Russ.) Available at: http://www.dralfalkpharma.ru/Zacofalk_2014.pdf.
- Егшатын Л.В., Кушханашкова Д.А., Ермилова Е.С., Аскерханов Р.Г. Микробиота кишечника у пациентов с ожирением и после бариатрических операций. *Эндокринная хирургия*. 2019;13(1):5–16. <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Egshatyan L.V., Kushkhanashkova D.A., Ermilova E.S., Askerkhanov R.G. Gut microbiota in obese patients and after bariatric surgery. *Endocrine Surgery*. 2019;13(1):5–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/serg10112>.
- Fuller R., Perdigon G. *Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health*. Blackwell Publishing; 2003. 290 p. <https://doi.org/10.1002/9780470774595>.
- Midtvedt A.C., Midtvedt T. Production of short chain fatty acids by the intestinal microflora during the first 2 years of human life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;15(4):395–403. <https://doi.org/10.1097/00005176-199211000-00005>.
- Charney A.N., Micic L., Egnor R.W. Nonionic diffusion of short-chain fatty acids across rat colon. *Am J Physiol*. 1998;274(3):G518–24. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.3.G518>.
- Harig J.M., Soergel K.H., Barry J.A., Ramaswamy K. Transport of propionate by human ileal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol*. 1991;260(5Pt1):G776–82. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1991.260.5.G776>.
- Nedjadi T., Moran A.W., Al-Rammahi M.A., Shirazi-Beechey S.P. Characterization of butyrate transport across the luminal membranes of equine large intestine. *Exp Physiol*. 2014;99(10):1335–1347. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.077982>.

17. Yoshikawa T., Hill T.E., Yoshikawa N., Popov V.L., Galindo C.L., Garner H.R. et al. Dynamic innate immune responses of human bronchial epithelial cells to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *PLoS ONE*. 2010;5(1):e8729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008729>.
18. Hu J., Lin S., Zheng B., Cheung P. Short-chain fatty acids in control of energy metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018;58(8):1243–1249. <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1245650>.
19. Stumpff F. A look at the smelly side of physiology: transport of short chain fatty acids. *Pflugers Arch*. 2018;470(4):571–598. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2105-9>.
20. Boets E., Deroover L., Houben E., Vermeulen K., Gomand S.V., Delcour J.A., Verbeke K. Quantification of In Vivo Colonic Short Chain Fatty Acid Production from Inulin. *Nutrients*. 2015;7(11):8916–8929. <https://doi.org/10.3390/nu7115440>.
21. Priyadarshini M., Wicksteed B., Schiltz G.E., Gilchrist A., Layden B.T. SCFA Receptors in Pancreatic β Cells: Novel Diabetes Targets? *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(9):653–664. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.011>.
22. Hamer H.M., Jonkers D., Venema H., Vanhoutvin S., Troost F.J., Brummer R.J. Review article: the role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(2):104–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>.
23. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermuelen K., De Preter V. et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: A stable isotope study. *J Physiol*. 2017;595(2):541–555. <https://doi.org/10.1113/JP272613>.
24. Lê K.-A., Li Y., Xu X., Yang W., Liu T., Zhao X. et al. Alterations in fecal Lactobacillus and Bifidobacterium species in type 2 diabetic patients in Southern China population. *Front Physiol*. 2013;3(4):496. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00496>.
25. Everard A., Belzer C., Geurts L., Ouwerkerk J.P., Druart C., Bindels L.B. et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(22):9066–9071. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219451110>.
26. Harbison J.E., Roth-Schulze A., Giles L.C., Tran C.D., Ngui K.M., Penno M.A. et al. Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: A prospective cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(5):574–583. <https://doi.org/10.1111/pedi.12865>.
27. Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., Wang X. et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018;359(6380):1151–1156. <https://doi.org/10.1126/science.aao5774>.
28. Adachi K., Sugiyama T., Yamaguchi Y., Tamura Y., Izawa S., Hijikata Y. et al. Gut microbiota disorders cause type 2 diabetes mellitus and homeostatic disturbances in gut-related metabolism in Japanese subjects. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64(3):231–238. <https://doi.org/10.3164/jcbn.18-101>.
29. Cani P.D., Everard A., Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(6):935–940. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.008>.
30. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen S., Falony G., Chatelier E.L., Sunagawa S. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528(7581):262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
31. Sohail M., Althani A., Anwar H., Rizzi R., Marey H.E. Role of the gastrointestinal tract microbiome in the pathophysiology of diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2017;9631435. <https://doi.org/10.1155/2017/9631435>.
32. Tilg H., Moschen A. Microbiota and diabetes: An evolving relationship. *Gut*. 2014;63(9):1513–1521. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306928>.
33. Gao Z., Yin J., Zhang J., Ward R.E., Martin R.J., Lefevre M. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009;58(7):1509–1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>.
34. Zhang L., Du J., Yano N., Wang H., Zhao Y.T., Dubielecka P.M. et al. Sodium Butyrate Protects Against High Fat Diet-Induced Cardiac Dysfunction and Metabolic Disorders in Type II Diabetic Mice. *J Cell Biochem*. 2017;118(8):2395–2408. <https://doi.org/10.1002/jcb.25902>.
35. Li Z., Yi C.X., Katiraei S., Kooijman S., Zhou E., Chung C.K. et al. Butyrate reduces appetite and activates brown adipose tissue via the gut-brain neural circuit. *Gut*. 2018;67(7):1269–1279. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314050>.
36. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Dachary P., Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
37. Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol*. 2020;(11):25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
38. Marino E., Richards J., McLeod K.H., Stanley D., Yap Y.A., Knight J. et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2017;18(5):552–562. <https://doi.org/10.1038/ni.3713>.
39. Danobeitia J.S., Chlebeck P.J., Shokolenko I., Ma X., Wilson G., Fernandez L.A. Novel fusion protein targeting mitochondrial DNA improves pancreatic islet functional potency and islet transplantation outcomes. *Cell Transpl*. 2017;26(11):1742–1754. <https://doi.org/10.1177/0963689717727542>.
40. Modak A.M., Datar S.P., Bhonde R.R., Ghaskadbi S.S. Differential susceptibility of chick and mouse islets to streptozotocin and its co-relation with islet antioxidant status. *J Comp Physiol B*. 2007;177(2):247–257. <https://doi.org/10.1007/s00360-006-0126-3>.
41. Hu S., Kuwabara R., de Haan B.J., Smink A.M., de Vos P. Acetate and Butyrate Improve β -cell Metabolism and Mitochondrial Respiration under Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1542. <https://doi.org/10.3390/ijms21041542>.
42. Vetrani C., Costabile G., Luongo D., Naviglio D., Rivellesse A.A., Riccardi G., Giacco R. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;32(2):217–221. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.006>.
43. Chambers E., Viardot A., Psichas A., Morrison D.J., Murphy K.G., Zac-Varghese S.E.K. et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*. 2014;64(11):1744–1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>.
44. Yoshida H., Ishii M., Akagawa M. Propionate suppresses hepatic gluconeogenesis via GPR43/AMPK signaling pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2019;672(2):108057. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.07.022>.
45. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M., Lizarza B., Cerdan S., Brody L. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5(5):3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>.
46. Perry R.J., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016;534(7606):213–217. <https://doi.org/10.1038/nature18309>.
47. Yamashita H., Fujisawa K., Ito E., Idei S., Kawaguchi N., Kimoto M. et al. Improvement of Obesity and Glucose Tolerance by Acetate in Type 2 Diabetic Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(5):1236–1243. <https://doi.org/10.1271/bbb.60668>.
48. Kootte R.S., Levin E., Salojärvi J., Smits L.P., Hartstra A.V., Udayappan S.D. et al. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metab*. 2017;26(4):611–619. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.008>.
49. Fushimi T., Tayama K., Fukaya M., Kitakoshi K., Nakai N., Tsukamoto Y., Sato Y. The efficacy of acetic acid for glycogen repletion in rat skeletal muscle after exercise. *Int J Sports Med*. 2002;23(3):218–222. <https://doi.org/10.1055/s-2002-23172>.
50. Velazquez M., Davies C., Maret R., Slavin J.L., Feirtag J.M. Effect of oligosaccharides and fibre substitutes on short-chain fatty acid production by human faecal microflora. *Anaerobe*. 2000;6(2):87–92. <https://doi.org/10.1006/anae.1999.0318>.
51. Takagi T., Naito Y., Higashimura Y., Ushiroda C., Mizushima K., Ohashi Y. et al. Partially hydrolysed guar gum ameliorates murine intestinal inflammation in association with modulating luminal microbiota and SCFA. *Br J Nutr*. 2016;116(7):1199–1205. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003068>.

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Кочина Анна Сергеевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; anna_kochina@mail.ru

Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии, Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; tantisha@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Anna S. Kochina, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; anna_kochina@mail.ru

Tatiana N. Korotkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology, Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14, Ustinsky Proezd, Moscow, 109240, Russia; tantisha@gmail.com